

Todesursache Nummer Eins Herz-Kreislaferkrankungen Netzwerk der Koordinierungszentren für klinische Studien unterstützt Fortschritt in kardiovaskulärer Forschung

Herz-Kreislaferkrankungen stellen in den Industrienationen die mit Abstand häufigste Todesursache dar. Die kardiovaskuläre Forschung zu neuen Therapien und Behandlungsmethoden hat daher in der Gesundheitsforschung und somit auch im Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKSN) einen hohen Stellenwert.

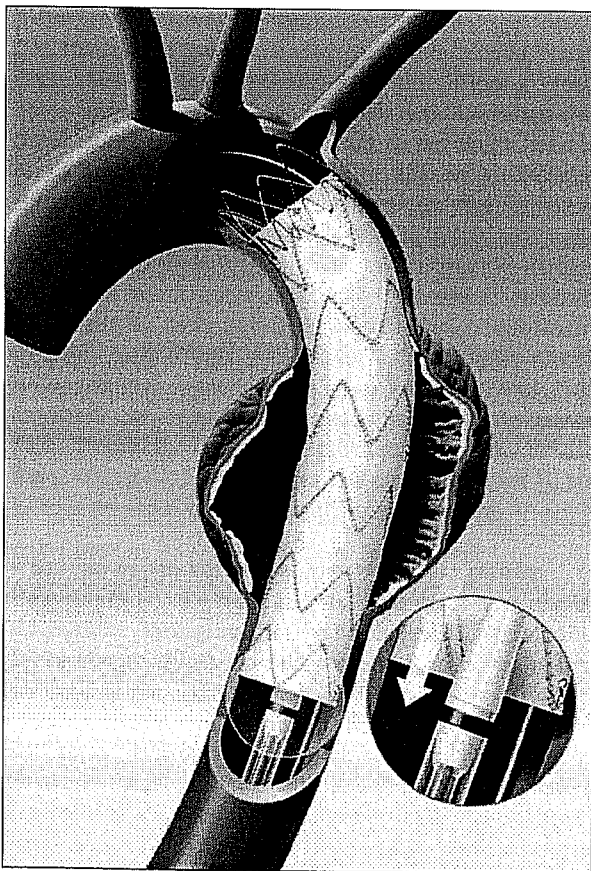


Abbildung 2
Aortenaneurysma mit eingesetzter Aortenstenoprothese, die perkutan eingeführt wird (Vaillant Prothese, Medtronic).

In Deutschland geht fast die Hälfte aller Todesfälle auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurück. Da vor allem ältere Menschen betroffen sind, ist aufgrund der demographischen Entwicklung mit einer weiteren Zunahme von Herz-Kreislaferkrankungen zu rechnen. Nach Einschätzung der WHO werden diese bis 2015 als Todesursache weltweit an erster Stelle stehen und damit die Infektionskrankheiten ablösen.

An nahezu allen Standorten des bundesweiten Netzwerks werden Studienprojekte aus den verschiedensten Bereichen der Herz-Kreislauf-Medizin betreut, zum Teil in Kooperation mit Studiengruppen und Kompetenznetzen, aber auch auf internationaler Ebene mit Spezialkliniken und Forschungsnetzen in Europa, USA und Kanada.

Aufgabe der Koordinierungszentren für Klinische Studien ist die Prüfung neuer Behandlungsansätze, bevor diese in die breitflächige Anwendung gehen. „Das KKS-Netzwerk leistet einen wesentlichen Beitrag zur Sicherung wissenschaftlicher Erkenntnisse im Bereich der Herz-Kreislaferkrankungen“, so Professor Dr. Walter Lehmacher, Sprecher des KKSN.

BEACHTLICHE FORTSCHRITTE ERZIELT

Die kardiovaskuläre Forschung hat große Fortschritte erzielt: Für fast alle Krankheitsbilder haben Wissenschaftler lebensrettende oder -verlängernde Behandlungsmethoden entwickelt. Neben neuen medikamentösen Therapieansätzen gehen viele Innovationen mit der Fortentwicklung der Medizintechnik einher.

• Defibrillatoren gegen Kammerflimmern

Etwa 100.000 Menschen pro Jahr erleiden in Deutschland einen plötzlichen Herztod. Die Hauptursache ist Kammerflimmern. Hierbei schlägt das Herz schneller als normalerweise, es entstehen Herzrhythmusstörungen. Durch tierexperimentelle Forschungen konnten Wissenschaftler Defibrillatoren entwickeln, die das lebensbedrohliche Kammerflimmern durch einen Gleichstromstoß beseitigen. Während zunächst noch der Thorax eröffnet werden musste, um den Defibrillator am Herzen anzubringen, ist es heute möglich, intravenös Elektroden in das Herz einzuführen und das Gerät unter die Haut zu implantieren. Der „Notarzt in der Brust“ beseitigt aber nicht nur das Kammerflimmern, sondern fungiert auch als Schrittmacher. Bei einer Tachykardie unterbricht er diese durch einzelne Impulse und stimuliert beim Ausbleiben von Herzaktionen das Herz wie durch einen Schrittmacher. Damit kann er das Leben von Patienten retten, die zum Beispiel aufgrund eines Herzinfarkts durch Kammerflimmern bedroht sind. Da die Defibrillation erfolgen muss, bevor Organ- und insbesondere zerebrale Schädigungen auftreten, stellen die Defibrillator-Geräte die einzige Möglichkeit dar, den plötzlichen Herztod zu verhindern. Er tritt bei etwa 0,1 bis 0,2 Prozent der Bevölkerung auf.

• Geringere Herzinfarkt-Sterblichkeit durch Herzkatheterbehandlung

Der Herzinfarkt gehört zu den häufigsten akuten Herzkreislauf-Krankheiten. Ursache ist die Bildung eines Thrombus in einer Koronarie. Durch den Verschluss des Gefäßes stirbt kardiales Gewebe ab. In der Folge kommt es zu einer Herzschwäche, zudem können gefährliche Herzrhythmusstörungen auftreten. Mittels Herzkatheter-technik kann ein verschlossenes Gefäß rasch und vollständig eröffnet werden, so dass der Herzinfarkt kleiner bleibt und somit auch prognostisch günstiger verläuft. Voraussetzung dafür ist jedoch, dass der Patient mit einem frischen Herzinfarkt sehr rasch erkannt und dieser Behandlung so schnell wie möglich zugeführt wird. Nur innerhalb der ersten zwölf Stunden ist ein Erfolg garantiert. Durch die Herzkatheterbehandlung konnte die Sterblichkeit des Herzinfarktes insgesamt von etwa 10 bis 15 Prozent auf 6 bis 10 Prozent gesenkt werden.

• Statine gegen Verengung der Herzkranzgefäße

Herzerkrankungen werden in erster Linie durch eine atherosklerotische Verengung der Herzkranzgefäße verursacht. Diese können durch Operationen und Kathedertechniken wieder erweitert werden oder sich – nach neueren Erkenntnissen – auch durch hoch dosierte Cholesterin senkende Substanzen, so genannte Statine, zurückbilden. Eine wichtige Errungenschaft für Patienten, bei denen ein hohes Operationsrisiko besteht und auch eine Katheterbehandlung nur eingeschränkt durchgeführt werden kann. Weiterer Vorteil der Statine: Sie beugen einer Verengung der Koronarien vor, die sich in Angina pectoris ähnlichen Beschwerden äußert. Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie erhöhten Cholesterinwerten, erhöhten

Blutdruckwerten oder Diabetes mellitus kann somit das Herzinfarktrisiko vermindert werden.

• Herzkatheter-Einsatz bei Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste und klinisch wichtigste Herzrhythmusstörung. Rund eine Million Menschen in Deutschland ist davon betroffen. Die Erregung des Herzens erfolgt normalerweise über einen Knoten, der im Dach der Vorkammern sitzt. Es ist jedoch möglich, dass diese Reizbildung nicht von diesem Knoten, sondern von verschiedenen Zentren in den Vorkammern ausgeht. Nach neueren Erkenntnissen der medizinischen Forschung liegen die Regionen, von denen Vorhofflimmern ausgeht, im Bereich der linken Vorkammer in der Nähe der Einmündungen der Pulmonalvenen. Es ist gelungen, diese Regionen mit Hilfe von Herzkathetern über Kälte oder über Radiofrequenzen auszuschalten. Auf diese Weise kann bei etwa 80 bis 90 Prozent der Patienten ein normaler Herzrhythmus wiederhergestellt werden.

Katheter können zudem Embolien verhindern: Weil das Blut von Patienten mit Vorhofflimmern nicht regelmäßig transportiert wird, können sich im Bereich der linken Vorkammer, insbesondere im Bereich des linken Vorhofs, Thromben bilden, die zu Embolien werden, wenn sie sich lösen. In etwa 50 Prozent der Fälle kommt es dabei zu Hirnembolien. Um einen Schlaganfall zu verhindern, nehmen Patienten blutgerinnungshemmende Medikamente ein. Wird mit Hilfe von Kathetern das Vorhofflimmern wieder in einen normalen Sinus-Rhythmus verwandelt, ist dies nicht mehr nötig.

• Therapie der Herzinsuffizienz

mit Beta-Blockern und Resynchronisation

Die Herzinsuffizienz wird in Fachkreisen auch als kardiovaskuläre Krankheitsbild des Jahrhunderts bezeichnet. Schätzungsweise 2,5 Millionen Menschen leiden unter einer Herzinsuffizienz, hinzu kommt eine hohe Dunkelziffer, weil die Symptome nicht spezifisch sind. Die Überlebensrate für Patienten mit Herzinsuffizienz ist gering, in der Regel beträgt sie oft nur einige Jahre. Früher wurden in der Therapie Diuretika und Digitalis-Präparate eingesetzt. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass das Herz entlastet werden muss, damit es sich erholen kann. Dieser Paradigmenwandel führte dazu, dass das Leben vieler Patienten mit einer Herzinsuffizienz verlängert werden konnte. Zu den herzschonenden Maßnahmen gehören gefäßerweiternde Medikamente, die den Widerstand herabsetzen, gegen den das Herz arbeiten muss. Daraufhin wurden Vasodilatoren wie ACE-Hemmer entwickelt. Zudem zeigte die Forschung in den letzten Jahren, dass die Lebenserwartung von Patienten durch Beta-Rezeptorenblocker, die sympathische Reize vom Herzen abhalten, deutlich verbessert wird.

Studien konnten zeigen, dass eine Herzschwäche verstärkt wird, wenn der rechte und der linke Ventrikel ungleichmäßig kontrahieren (Asynchronie). Es ist gelungen, durch Katheter-Techniken analog zum Prinzip von Schrittmachern eine gleichmäßige Kontraktion des rechten und

linken Ventrikels zu bewirken. Dabei wird eine Elektrode in den rechten Ventrikel und eine zweite Elektrode intravenös in den linken Ventrikel eingeführt, um diese zu stimulieren. Während die Forschung anfangs nur davon ausging, dass diese Resynchronisationstherapie die Leistungsfähigkeit des geschwächten Herzens verbessert, steht heute fest, dass diese Therapie auch Leben verlängert.

• Kombinierte Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Kann sich die kombinierte Behandlung von Risikofaktoren (erhöhter Blutdruck, pathologische Cholesterinwerte, erhöhte Gerinnungsbereitschaft des Blutes) vorteilhaft auf die Beeinflussung von Herzkrankheiten auswirken – auch wenn noch Normalwerte bestehen? Diese Frage stellte sich die Forschung in den letzten Jahren. Wird der Blutdruck mit Medikamenten gesenkt, so werden die Cholesterinwerte normalisiert und auch die Gerinnungsbereitschaft des Blutes reduziert. Kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall können vermieden werden, auch wenn die Werte im so genannten Referenzbereich liegen. Es hat sich gezeigt, dass die kombinierte Behandlung dieser Risikofaktoren zu einem größeren Erfolg führt, als wenn nur einzelne Risikofaktoren, die pathologische Werte aufweisen, behandelt werden. Das heißt, dass auch ein Risikofaktor behandelt wird, wenn sein Wert noch im Normbereich liegt.

Diskutiert wird derzeit, inwieweit es sich bei unseren Normbereichen überhaupt um mögliche Normalwerte handelt. Die epidemiologische Forschung hat gezeigt, dass Lebensqualität und -dauer bei Durchblutungsstörungen des Herzens umso mehr gesteigert werden, je niedriger diese Werte liegen. Es scheint sich abzuzeichnen, dass Blutdruckwerte nicht erst ab 140/90 mmHg normal sind, sondern idealerweise bei 120/80 mmHg liegen sollten. Das Gleiche gilt auch für die Fettstoffwechselstörung. Hier scheinen Werte des LDL-Cholesterins < 100, vielleicht sogar < 70 mg/dl günstiger zu sein als Werte > 100 bzw. 70 mg/dl. In der Zukunft wird man wohl zunehmend kombinierte Therapien durchführen, die auch Risikofaktoren behandeln, die noch im Normbereich liegen.

Das Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien unterstützt bundesweit Wissenschaftler und Ärzte aus Industrie und universitärer Forschung bei der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studienprojekte.

1998 als Fördermaßnahme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) ins Leben gerufen, stärken die Koordinierungszentren für Klinische Studien durch ein breites Spektrum von Wissenschaftsdienstleistungen innovative Forschungsvorhaben. Eine wesentliche Aufgabe des KKS-Netzwerks ist die Qualitätssicherung für klinische Studien in Deutschland.

www.kks-netzwerk.de

• Blutdrucksenkung durch Renin-Inhibitoren

Das in der Niere gebildete Renin stimuliert das Angiotensin II und auch das Aldosteron und führt zu erhöhtem Blutdruck. Angiotensin ist der körpereigene Stoff, der die Gefäße am meisten verengt. Aldosteron führt zu einer vermehrten Wasser- und Kochsalzrückresorption, das heißt zur Förderung von Ödemen. Es sind inzwischen Substanzen entwickelt worden, die die Angiotensin- und Aldosteronproduktion hemmen und dadurch den Blutdruck senken und so auch einer Herzschwäche vorbeugen. Es ist auch gelungen, Antagonisten zu Renin zu entwickeln, um bereits die vermehrte Produktion von Renin zu reduzieren, damit gar nicht erst zu einer vermehrten Produktion von Angiotensin II und Aldosteron kommt. Erste klinische Studien zu Renin-Inhibitoren haben eine deutliche Blutdrucksenkung gezeigt, so dass sich auch hier ein Fortschritt in der Behandlung des Bluthochdrucks abzeichnet.

• Herzkathetertechniken

Zu den wichtigen Errungenschaften der Forschung zählt auch die Entwicklung von Kathetern und Kathetertechniken, die im Rahmen von endoskopischen Operationen eingesetzt werden. Es ist Wissenschaftlern gelungen, koronare Verengungen durch den Katheter zu dilatieren und Stents einzupflanzen, um das Auftreten von erneuten Verschlüssen zu verhindern. Inzwischen können mit dieser Methode auch Herzfehler korrigiert werden, etwa wenn ein Septum-Defekt besteht oder wenn eine Herzklappe verengt ist. Durch diese „Schlüssellochchirurgie“ werden Eingriffe auf wenige Stunden reduziert und auch die damit einhergehenden Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte drastisch verkürzt. Früher sind die Operationen durch die Öffnung des Brustkorbs erfolgt. Was heute bereits möglich ist, zeigt ein Beispiel: Im April 2007 wurde am Universitätsklinikum Freiburg einem 8-jährigen Patienten mit Fallotscher Tetralogie erstmals eine Herzklappe minimal invasiv-endoskopisch implantiert.

AKTUELLE KLINISCHE STUDIEN IM KKS

Im Fokus des Forschungsinteresses stehen in Deutschland aktuell vor allem zwei Entwicklungsfelder: Zum einen die endoskopische Korrektur von Herzfehlern und atherosklerotisch bedingter Verengung der Herzkranzgefäße, den Hauptursachen für Herzerkrankungen wie Herzinfarkt und Angina Pectoris. Zum anderen die Gefäßdilatation mit und ohne Durchflutung der eröffneten Gefäße mit Elektrolytlösungen, um Reaktionen durch das Freiwerden von toxischen Substanzen zu vermeiden. Im Zusammenhang mit neuen Entwicklungen im kardiovaskulären Bereich werden auch im KKS verschiedene klinische Studien der federführenden Kliniken mitbetreut.

Das Zentrum Klinische Studien Freiburg (ZKS) am Universitätsklinikum Freiburg koordiniert beispielsweise derzeit eine Studie über die Implantation von Stents bei Verengungen von Herzkranzgefäßen, so genannten Koronarstenosen. Hier werden derzeit die Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Stentsysteme bei Patienten

mit zwei oder mehr Koronararterienstenosen verglichen.

Die Reperfusion bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ist Gegenstand einer weiteren Studie. Sie soll die Therapie der akuten Ischämie der unteren Extremitäten durch die kontrollierte Extremitätenreperfusion optimieren. Ziel der Studie ist der Vergleich der Wirksamkeit zweier Therapieverfahren, zum einen der konventionellen Embolektomie/Thrombektomie und zum anderen der Embolektomie/Thrombektomie mit kontrollierter Reperfusion.

Auch am Zentrum für Klinische Studien Essen (ZKSE) am Universitätsklinikum Essen forscht man intensiv an neuen Verfahren zur Untersuchung und Behandlung des Herzens.

EINIGE BEISPIELE

Zur Verbesserung der Erkennung eines Herzinfarktrisikos wird in der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie die prädiktive Bedeutung der Zeichen einer subklinischen Atherosklerose im Vergleich zu konventionellen und neuen Risikofaktoren in einer bevölkerungsbezogenen Studie an 4.814 Personen untersucht (<http://www.recall-studie.uni-essen.de>).

Im Bereich Mikrotechnik wird in Kooperation mit der Universität und der Industrie an Gefäßstützen und Aortenstents geforscht, neue Schrittmachersysteme werden geprüft. Es werden neue Biomaterialien, neue Stentschichtungen (Abb. 1) sowie auf Mikrokavitationen aufgebraute Antisense-Substanzen getestet.

Bei der Herzkatheterbehandlung von Herz-Kreislauf-erkrankungen arbeiten Essener Wissenschaftler unter anderem an der Evaluation neuer Verschlusssysteme für Vorhofscheidewanddefekte. Man forscht an perkutanen Herzklappenersatzmethoden (Abb. 1a/b) sowie der Implantation von Aortenstents (Gefäßstützen in der Hauptschlagader) bei akuten Einrissen der Hauptschlagader (Abb. 2). Einzigartig in Europa ist der Hybridraum im Universitätsklinikum Essen, der eine Synthese aus Herzkatheterlabor und OP darstellt. Er ermöglicht die gleichzeitige Behandlung des Patienten durch den Chirurgen und den Kardiologen, wodurch eine zeitsparende und schonendere Therapie realisierbar wird.

Jeder Eingriff am offenen Herzen ist lebensgefährlich. Deshalb spielt die nicht-invasive Bildgebung in der Kardiologie eine besondere Rolle. So werden über klinische Prüfungen Verfahren zur verbesserten Ultraschalluntersuchung des Herzens und der Gefäße mit neuester Technik im Herzkatheterlabor integriert (Abb. 3). Hier kommen Doppler-Spektralanalysen zur Flussquantifizierung bei Herzklappenerkrankungen, Echtzeit-3D/4D-Echokardiographie, Gewebedoppler, miniaturisierte Ultraschallkatheter zur virtuellen Histologieanalyse, koronare Flussreservemessung, intrakoronare Druckmessung oder die optische Kohärenztomographie zum Einsatz. Ebenso stehen Innovationen im Bereich der Magnet-Resonanztomographie und Computer-Tomographie auf dem Prüfstand.

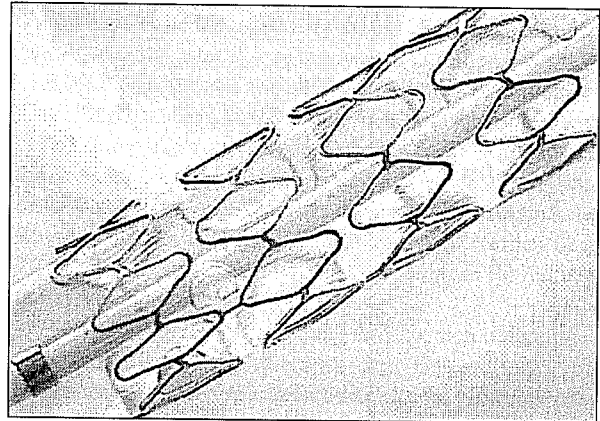


Abbildung 1

Neuer bioresorbierbarer Magnesiumstent (Magic Vision, Biotronik, Berlin), der in einer ersten multizentrischen, internationalen Studie, die unter deutscher Leitung stand, mit Erfolg eingesetzt worden ist (PROGRESS Studie).

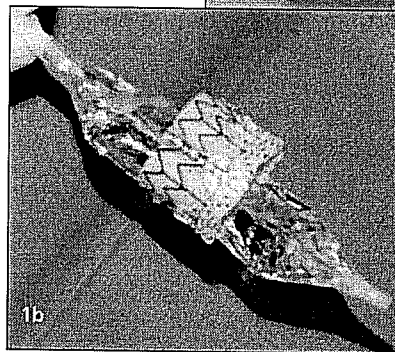
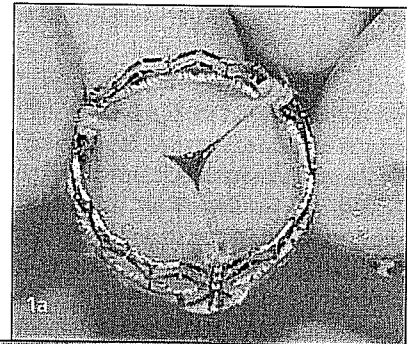


Abbildung 1a/1b

Cribier-Edwards Percutaneous Heart Value.

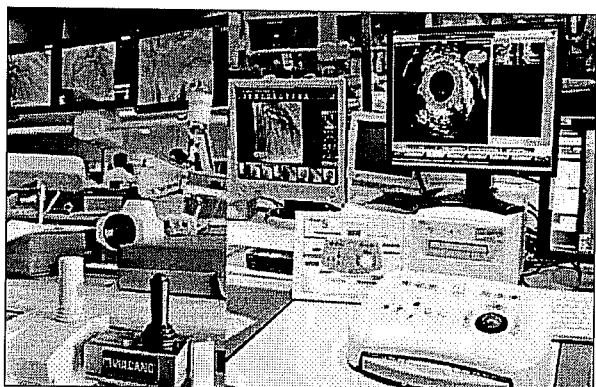


Abbildung 3

IVUS-Integration in das HK-Labor.

Medical Imaging CRO

MEDIDATA

Seit über 20 Jahren erfolgreich in der
Klinischen Forschung

Seit über 10 Jahren spezialisiert im
Medical Imaging

Der Umgang mit den Bilddaten der modernen Untersuchungsverfahren erfordert ein hohes Maß an Expertise in der Radiologie und das dazugehörige spezielle Equipment. Hinzu kommen die GCP-spezifischen Anforderungen an die Software. MEDIDATA erfüllt die aktuellen Standards und hat mit seinem validierten und speziell für die Klinische Forschung entwickelten Programmsystem CIPAS® neue Maßstäbe gesetzt.

Das Bilddaten-gestützte Therapie-Monitoring auf Basis von Parameter-Imaging-Verfahren wird durch das Modul PIVIEWER® unterstützt. Schwerpunkte sind dabei die

Onkologie ZNS-Forschung Rheumatologie und Radiologie (Kontrastmittel)

Für Off-Site-Assessments bzw. Blind-Read-Projekte stehen in Heidelberg und Konstanz speziell eingerichtete Räumlichkeiten zur Verfügung. Durch Kooperationen mit renommierten Kliniken der Umgebung sowie ein erfahrenes Team von Spezialisten wird ein professioneller Ablauf der Projekte sichergestellt.

Kontakt:

www.medidata.de

eMail: info@medidata.de

Tel. 07531 9423 800 (Dr. Albrecht Möller)

Im Bereich der Telemedizin konnten klinische Prüfungen die Entwicklung des Herz-Handys vorantreiben. Über ein speziell ausgestattetes Mobiltelefon können Patienten im Notfall sofort Kontakt mit einem medizinischen Service-Center aufnehmen. Derzeit sterben noch 6 von 10 Patienten durch verspätete Aufnahmezeiten. Auch neuartige Blutdruck- und Blutzucker-Handys oder die telemedizinische Rhythmusüberwachung von Schrittmachern werden über Studien mit Herzpatienten vor der breitflächigen Einführung in die Versorgung überprüft.

Die Gen-Therapie-Forschung widmet sich unter anderem der Stammzellentherapie zur Behandlung von Patienten mit Herzmuskelschwäche. Im Bereich der Genetischen Medizin wird die Genetik von Infarkttypen untersucht, aber auch durch Polymorphismen bedingte Unterschiede in der Arzneimittelwirkung analysiert, die zu Herz-Kreislaufkrankungen führen können.

WEITERE KLINISCHE STUDIEN NOTWENDIG

Die klinische Forschung hat bisher viel zur Rettung von Menschenleben und einer erhöhten Lebensqualität für erkrankte Patienten beigetragen. Angesichts der zu erwartenden Zunahme von Herz-Kreislaufkrankungen ist es jedoch dringend erforderlich, die Forschung auf diesem Gebiet voranzutreiben: Zum einem, um effektive Präventionsmaßnahmen zu entwickeln und zum anderen, um noch bessere Diagnoseverfahren sowie weitere wirksame Therapien und Methoden einzuführen. Das KKS-Netzwerk beteiligt sich an dieser Forschung. Als Ansprechpartner für Wissenschaftler in Universitäten, Kliniken und der Industrie konzipieren und realisieren die KKS mit ihren Partnern international konkurrenzfähige Studien nach international gültigen Qualitätsstandards.



PROF. DR. MED. KONRAD WINK

Victor-Kretz-Straße 11/13
D-77723 Gengenbach
Tel.: +49 7803 2682
E-Mail: KWink@t-online.de



PROF. DR. MED. ANDREAS OTTE

Zentrum Klinische Studien, Universitätsklinikum
Freiburg
Elsässer Str. 2, D-79110 Freiburg
Tel.: +49 761 270-7211
Fax: +49 761 270-7373
E-Mail: andreas.otte@uniklinik-freiburg.de



PROF. DR. MED. RAIMUND ERBEL

Zentrum für Klinische Studien Essen
c/o IMIBE
Hufelandstr. 55
D-45122 Essen
Tel.: +49 201 723-4514
E-Mail: info@zkse.de